

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİPATRİN 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tablette 12,79 mg rupatadin fumarat (10 miligram rupatadine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilmiştir)60 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet

Somon renkli, yuvarlak, bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Adolesan (12 yaş ve üzeri) ve erişkin hastalarda günde tek doz olmak üzere;

- Alerjik rinitin (Mevsimsel veya yıl boyu süren/ intermitan veya persistan)
- Ürtikerin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve adolesanlarda (12 yaş ve üzerinde) önerilen doz aç veya tok karına günde 1 tablet (10 mg) kullanılmaktadır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Yemeklerden önce veya sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Klinik deneyimin olmaması nedeniyle, RİPATRİN'in böbrek ya da karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda kullanılması şu anda önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

RİPATRİN 10 mg Tablet'in 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

RİPATRİN yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RİPATRİN greyfurt suyu ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

RİPATRİN'in güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyonundan kaçınılmalı ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hassas CYP3A4 substratları (örn. simvastatin, lovastatin) ve dar terapötik indeksli CYP3A4 substratları (örn. siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, sisaprid) ile birlikte kullanımda doz ayarlaması gerekebilir, çünkü rupatadin bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Rupatadinin kardiyak güvenliliği kapsamlı bir QT/QTc çalışması ile değerlendirilmiştir. Terapötik dozun 10 katına kadar rupatadin EKG üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır ve bu nedenle kardiyak güvenlik endişesi yaratmamaktadır. Bununla birlikte, rupatadin QT intervalinin uzamış olduğu bilinen hastalarda, hipokaleminin düzeltilemediği hastalarda, klinik açıdan anlamlı bradikardi, akut miyokardiyal iskemi gibi devam eden proaritmik durumu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

RİPATRİN 10 mg Tablet yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) dikkatle kullanılmalıdır. Klinik çalışmalarda etkinlik veya güvenlilik açısından genel bir farklılık gözlenmemiş olsa da, klinik çalışmalara dahil edilen yaşlı hasta sayısının düşük olması nedeniyle, bazı yaşlı hastalarda duyarlılık artışı göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 5.2).

12 yaş altındaki çocuklarda ve böbrek ya da karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda

kullanım için bkz. Bölüm 4.2.

RİPATRİN 10 mg Tablet'in içeriğinde bulunan laktoz nedeniyle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rupatidin 10 mg tablet için yapılan etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş üstü) ile gerçekleştirilmiştir.

Diğer ilaçların rupatadin üzerindeki etkileri

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteaz inhibitörleri, klaritromisin, nefazodon) ile birlikte uygulamadan kaçınılmalı ve orta derecede CYP3A4 inhibitörleri (eritromisin, flukonazol, diltiazem) ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Rupatadin 20 mg ile ketokonazol veya eritromisinin birlikte uygulanması rupatadine sistemik maruziyeti sırasıyla 10 kat ve 2-3 kat artırır. Bu değişiklikler QT aralığı üzerinde bir etki ya da ayrı ayrı uygulandıklarında advers reaksiyonlarda bir artış ile ilişkili bulunmamıştır.

Greyfurt ile etkileşim: Greyfurt suyu ile birlikte kullanımı, rupatadinin sistemik maruziyetini 3.5 kat artırmıştır. Greyfurt suyu ile eş zamanlı olarak alınmamalıdır.

Rupatadinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Rupatadinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler sınırlı olduğundan, dar terapötik aralıklı diğer metabolize olan ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Alkol ile etkileşim: Alkol alımından sonra, 10 mg'lık bir rupatadin dozu, bazı psikomotor performans testlerinde marjinal etkiler yaratmasına rağmen sadece alkol alımı ile indüklenenlerden önemli ölçüde farklı değildi. 20 mg'lık bir doz, alkol alımının neden olduğu bozukluğu artırmıştır.

MSS depresanları ile etkileşim: Diğer antihistaminlerde olduğu gibi santral sinir sistemi depresanları ile etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Statinler ile etkileşim: Rupatadin ile klinik çalışmalarda asemptomatik CPK (kreatin fosfokinaz) artışları nadiren bildirilmiştir. Bazı statinlerin, aynı zamanda sitokrom P450 CYP3A4 izoenzimi ile metabolize olmaları nedeniyle, statinlerle etkileşim riski bilinmemektedir. Bu nedenle statinler ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Midazolam ile etkileşim: 10 mg rupatadinin 7.5 mg midazolam ile birlikte uygulanmasından sonra midazolam maruziyetinde (C_{maks} ve EAA) hafif bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle rupatadin, CYP3A4'ün hafif bir inhibitörü gibi davranmaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RİPATRİN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

RİPATRİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik,embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Tedbiren, gebelik sırasında rupatadin kullanımından kaçınılması önerilir.

Laktasyon dönemi

Rupatadin hayvan sütüne geçer. Rupatadinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmenin çocuk için faydası ve tedavinin kadın için faydası göz önünde bulundurularak emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya rupatadin tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Fertilite ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, maksimum terapötik dozda insanlarda gözlenenden daha yüksek maruziyet seviyelerinde doğurganlığın önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rupatadin 10 mg araç ve makine kullanma yeteneğini etkilememektedir. Bununla birlikte, hastanın rupatadine verdiği bireysel yanıt belirleninceye kadar araba ya da makine kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rupatadin 10 mg tablet klinik çalışmalarda 2043'ün üzerinde yetişkin ve adolesan hastaya uygulanmış olup, çalışmalara dahil edilen 120 hasta en az 1 yıl süreyle rupertadin almıştır.

Kontrollü klinik çalışmalarda en sık görülen advers reaksiyonlar somnolans (%9.4), baş ağrısı (%6.9), yorgunluk (%3.1), asteni (%1.5), ağız kuruluğu (%1.2) ve baş dönmesi (%1.03) olmuştur.

Klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddette olup genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Farenjit, rinit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah artışı

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: İrritabilite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans, baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Dikkat bozukluğu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Epistaksis, burun kuruluğu, öksürük, boğaz kuruluğu, orofarengeal ağrı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Bulantı, üst ve alt karın ağrısı, diyare, dispepsi, kusma, konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride kızarıklık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Bel ağrısı, artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, asteni

Yaygın olmayan: Susuzluk hissi, halsizlik, yüksek ateş, irritabilite

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan kreatin fosfokinaz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükselme, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, kilo artışı

Ayrıca, ruhsatlandırma sonrası dönemde iki nadir advers reaksiyon bildirilmiştir: Rupatadin 10 mg tablet ile pazarlama sonrası deneyimlerde taşikardi ve çarpıntı ve aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem ve ürtiker dahil) bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı olgusu bildirilmemiştir. Bir klinik güvenlik çalışmasında 6 gün boyunca günlük 100 mg dozda rupatadin iyi tolere edilmiştir. En sık görülen advers reaksiyon somnolans olmuştur. Çok yüksek dozda ilacın yanlışlıkla yutulduğu olgularda, destekleyici önlemlerle birlikte semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan diğer antihistaminikler

ATC kodu: R06AX28

Rupatadin ikinci jenerasyon, seçici olarak periferik H₁-reseptörünü bloke eden, uzun etkili bir

histamin antagonistidir. Bazı metabolitleri (desloratadin ve hidroksillenmiş metabolitleri) antihistaminik aktiviteyi korur ve ilacın genel etkinliğine kısmen katkıda bulunabilir.

Yüksek konsantrasyonda rupatadin ile yapılan *in vitro* çalışmalar, immünolojik ve immünolojik olmayan uyaranlarla indüklenen mast hücrelerinin degranülasyonunun yanı sıra sitokinlerin, özellikle de insan mast hücreleri ve monositlerinde TNF α 'nın salıverilmesinin inhibe edildiğini göstermiştir. Gözlemlenen deneysel verilerin klinik önemi halen doğrulanmayı beklemektedir. Gönüllülerde (n=393), alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda (n=2650) yapılan klinik çalışmalar, rupatadin, 2 mg ila 100 mg arasında değişen dozlarda uygulandığında, elektrokardiyogram üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Etiyolojiden bağımsız olarak, altta yatan patofizyolojinin benzer olması ve prospektif olarak kronik hastaların çalışmaya alınması daha kolay olduğundan, ürtikeryal durumlar için klinik model olarak kronik idiyopatik ürtiker üzerinde çalışılmıştır. Tüm ürtiker hastalıklarına neden olan faktör histamin salıverilmesi olduğundan, tedavi kılavuzlarında da belirtildiği gibi, rupatadinin kronik idiyopatik ürtikerin yanı sıra diğer ürtiker hastalıklarının semptomlarının giderilmesinde de etkili olması beklenmektedir.

Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, rupatadin 4 haftalık tedavi süresi boyunca ortalama kaşıntı skorunu başlangıca göre azaltmada (başlangıca göre değişim: rupatadin %57,5, plasebo %44,9) ve ortalama kabarcık sayısını azaltmada (%54,3'e karşı %39,7) etkili olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim ve biyoyararlanım:

Oral kullanımın ardından rupatadin hızla emilir, t_{maks} yaklaşık olarak 45 dakikadır. Ortalama C_{maks} , ağızdan alınan 10 mg'lık tek bir dozu takiben 2.6 ng/ml, 20 mg'lık dozu takiben ise 4.6 ng/ml'dir. Rupatadinin farmakokinetiği, tek ve tekrarlanan dozlardan sonra 10 ila 20 mg arasındaki bir doz için doğrusaldı. 7 gün boyunca günde bir kez 10 mg'lık bir dozdan sonra, ortalama C_{maks} 3,8 ng/ml idi. Plazma konsantrasyonu, ortalama 5,9 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile iki eksponansiyel bir düşme izlemiştir. Rupatadinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %98,5-99'dur.

Rupatadin insanlara intravenöz yolla hiç uygulanmadığından, mutlak biyoyararlanımı hakkında hiçbir veri mevcut değildir.

Gıda alımının etkisi

Gıda alımı rupatadine sistemik maruziyeti (EAA) yaklaşık %23 oranında artırmıştır. Aktif

metabolitlerinden birine ve ana inaktif metabolite maruziyet hemen hemen aynıydı (sırasıyla yaklaşık %5 ve %3 azalma). Rupatidinin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması için geçen süre (t_{maks}) 1 saat gecikmiştir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) gıda alımından etkilenmemiştir. Bu farklılıkların klinik bir önemi yoktu.

Metabolizma ve eliminasyon

İnsanlarda atılım üzerine yapılan bir çalışmada (40 mg ^{14}C -rupatadin), uygulanan radyoaktivitenin %34,6'sı idrar ve %60,9'u 7 gün boyunca toplanan dışkı ile atılmıştır. Rupatadin oral yolla uygulandığında önemli ölçüde presistemik metabolizasyona uğramaktadır. İdrar ve dışkıda bulunan değişmemiş aktif madde miktarları anlamlı değildir. Bu, rupertadinin neredeyse tamamen metabolize olduğu anlamına gelir. Kabaca, aktif metabolitler desloratadin ve diğer hidroksillenmiş türevler, aktif maddelerin toplam sistemik maruziyetinin sırasıyla %27 ve %48'ini oluşturmaktadır. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan in vitro metabolizma çalışmaları, rupertadinin esas olarak sitokrom P450 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.

İn vitro çalışmalara dayanarak, rupertadinin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 ve UGT2B7'ye karşı inhibitör potansiyeli bulunmamaktadır. Rupatadinin sistemik dolaşımdaki hepatik ve intestinal OATP1B1, OATP1B3 ve BCRP (meme kanseri direnç proteini) taşıyıcılarını inhibe etmesi beklenmez. Ayrıca, intestinal P-gp'de (P-glikoprotein) hafif bir inhibisyon tespit edilmiştir.

Bir in vitro indüksiyon CYP çalışması ile, rupertadinin in vivo olarak karaciğerde CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 indüksiyonu riskinin olası olmadığı görülmüştür. İn vivo çalışmaya dayanarak, rupertadin CYP3A4'ün hafif bir inhibitörüdür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel Hasta Grupları

Genç ve yaşlı hastalardaki sonuçları karşılaştırmak için sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşlılarda rupertadin EAA ve C_{maks} değerleri gençlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni, yaşlılarda ilk geçiş hepatik metabolizmasında gözlenen azalmadır. Bu farklılıklar analiz edilen metabolitlerde gözlenmemiştir. Rupatadin eliminasyon yarı ömrü yaşlılarda ve gençlerde sırasıyla 8.7 saat ve 5.9 saattir. Rupatadin ve metabolitleri için bu sonuçlar klinik olarak anlamlı olmadığından, yaşlılarda 10 mg dozu kullanırken herhangi bir doz ayarlaması yapmaya gerek olmadığı sonucuna varılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel farmakoloji, tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak, klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Klinik olarak önerilen dozun (10 mg) 100 katından fazla bir dozda, QTc ya da QRS intervallerinde uzamaya neden olmamıştır, ayrıca sıçan, kobay ve köpek gibi çeşitli hayvan türlerinde aritmi oluşturmamıştır. Rupatadin ve insanlardaki ana aktif metabolitlerinden biri olan 3-hidroksidesloratadin, insanlarda 10 mg'lık bir dozun uygulanmasından sonra ulaşılan C_{maks} değerinden en az 2000 kat daha yüksek konsantrasyonlarda, izole köpek Purkinje liflerinde kardiyak aksiyon potansiyelini etkilememiştir. Klonlanmış insan HERG kanalı üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 10 mg rupatidin uygulanmasına kıyasla, bu kanalı C_{maks} konsantrasyonundan 1685 kat daha yüksek bir konsantrasyonda inhibe etmiştir. En yüksek aktiviteye sahip metabolit olan desloratadinin 10 mikromolar konsantrasyonda hiçbir etkisi olmamıştır. Radyoaktif rupatadin ile sıçanlarda yapılan doku dağılımı çalışmaları, rupatadinin kalp dokusunda birikmediğini göstermiştir.

Sıçanlarda, 120 mg/kg/gün'lük yüksek dozda, insanlarda terapötik dozda (10 mg/gün) ölçülen C_{maks} değerinin 268 katı, erkek ve dişi fertilitesinde önemli bir azalma meydana gelmiştir.

Sıçanlarda sadece maternotoksik doz seviyelerinde (25 ve 120 mg/kg/gün) fetal toksisite (büyüme gecikmesi, inkomplet ossifikasyon, minör iskelet bulguları) rapor edilmiştir. Tavşanlarda, 100 mg/kg'a kadar olan dozlarda, gelişimsel toksisiteye dair herhangi bir kanıt kaydedilmemiştir. Sıçanlarda 5 mg/kg/gün ve tavşanlarda 100 mg/kg/gün dozları, insanlarda terapötik doz (10 mg/gün) ölçülen C_{maks} seviyelerinden sırasıyla 45 ve 116 kat daha yüksek, Gelişimsel Advers Etki olmayan seviyeler olarak belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilmiştir)

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize nişasta

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC –PVDC folyo ve alüminyum folyo blister kullanılmaktadır. Karton kutu içerisinde 20 tablet içeren blister ambalajlar kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

e-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2016/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ